

УТВЕРЖДЕНА  
приказом председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «14» декабря 2017 года  
№ N012382

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Синфлорикс**

**(Вакцина пневмококковая 10-валентная полисахаридная и конъюгированная D-протеином нетипируемых *Haemophilus influenzae*, адсорбированная)**

**Торговое название**

Синфлорикс

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза

**Состав**

1 доза (0,5 мл) содержит

*активные вещества* – конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 1 - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* - 1.11-1.67 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 4 - 3 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 3.33-6.67 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 5 - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* - 0.67-1.25 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 6В - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 0.56-0.95 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 7F - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 0.87-1.33 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 9V - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 1.00-1.82 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 14 - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 1.00-1.82 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 18С - 3 мкг и столбнячного анатоксина – 5.45-10.00 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 19F - 3 мкг и дифтерийного анатоксина – 3.33-6.00 мкг,

конъюгат полисахарида *Streptococcus pneumoniae* типа 23F - 1 мкг и D-протеина *Haemophilus influenzae* – 0.45-0.65 мкг,

*вспомогательные вещества*: натрия хлорид 150 мМ, алюминия фосфат 0,5 мг (адъювант), вода для инъекций до 0,5 мл.

## **Описание**

Мутная суспензия белого цвета, разделяющаяся при стоянии на бесцветную прозрачную жидкость и белый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Вакцины. Антибактериальные вакцины. Пневмококковые вакцины. Пневмококковый очищенный полисахаридный антиген и *Haemophilus influenzae*, конъюгированный.

Код АТХ J07AL52

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

Проведение фармакокинетических исследований для вакцин не требуется.

### **Фармакодинамика**

Синфлорикс является пневмококковой вакциной, в которой полисахаридные антигены *Streptococcus pneumoniae* конъюгированы белком-носителем D-протеином, который является поверхностным антигеном нетипируемых *Haemophilus influenzae*. Вакцина содержит 10 серотипов *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F).

### **Эпидемиологические данные**

10 серотипов *Streptococcus pneumoniae*, включенные в вакцину Синфлорикс, являются наиболее значимыми серотипами, вызывающими развитие инвазивных пневмококковых заболеваний (ИПЗ) от 56 % до 90 % у детей младше 5 лет во всем мире.

Пневмонии различной этиологии являются одной из ведущих причин детской смертности. Проспективные исследования показали, что в 30-50 % случаев бактериальные пневмонии вызваны *Streptococcus pneumoniae*.

Острый средний отит (ОСО) – частое детское заболевание, имеющее различную этиологию, в 60-70 % случаев имеющее бактериальное происхождение. *Streptococcus pneumoniae* и нетипируемый *Haemophilus influenzae* – наиболее частые возбудители острого среднего отита во всем мире.

### **Эффективность вакцины в качестве профилактики распространенной пневмококковой инфекции**

В крупномасштабном двойном слепом кластер-рандомизированном контролируемом клиническом исследовании фазы III/IV в Финляндии (FinIP) исследуемые дети были рандомизированы на 4 группы, в соответствии с графиками вакцинации: 2-дозный (3 и 5 месяцев от роду) или 3-дозный (3, 4 и 5 месяцев от роду) первичный график, после которого детям вводилась бустерная доза вакцины Синфлорикс в возрасте 11 месяцев (2/3 кластеров), либо вакцины против гепатита в качестве контроля (1/3 кластеров).

В когорту «наверстывающих» были включены дети в возрасте 7-11 месяцев на момент первой вакцинации получившие 2 дозы Синфлорикс или контрольной вакцины против гепатита В с последующим введением бустерной дозы вакцины, и дети в возрасте 12-18 месяцев получившие впервые 2 дозы Синфлорикс или контрольной вакцины против гепатита А. Наблюдение после первой вакцинации осуществлялось в среднем через 24-28 месяцев на инвазивные заболевания и пневмонии, диагностируемые на госпитальном этапе. В исследованиях дети наблюдались до 21 месяца жизни на предмет влияния на назофаренгиальное носительство пневмококка и диагностированного врачом острого среднего отита, о котором сообщали родители.

В крупномасштабном рандомизированном двойном слепом исследовании фазы 3 вводили вакцину Синфлорикс либо вакцину против гепатита В в качестве контроля (в возрасте 2, 4 и 6 месяцев) с последующим введением в 15-18 месяцев вакцины Синфлорикс или вакцины против гепатита А.

*Эффективность против инвазивной пневмококковой инфекции в когорте младенцев до 7 месяцев на момент включения в исследование*

Эффективность вакцины была продемонстрирована предотвращением развития пневмококковых заболеваний, подтвержденных анализами в культуре клеток, на пневмококковые серотипы, входящие в состав вакцины, при вакцинации младенцев по графику 2+1 или 3+1 (FinIP) или 3+1 (COMPAS) (см. Таблицу 1).

Таблица 1:

Тип пневмококковой инфекции	Количество случаев развития ИПЗ FinIP			ЭВ (95% CI)		Количество случаев развития ИПЗ (COMPAS)		ЭВ (95% CI) график вакцинации 3+1
	Синфлорикс, график вакцинации 3+1 (N=10,273)	Синфлорикс, график вакцинации 2+1 (N=10,054)	Контроль (вакцина против гепатита В) (N=10,201)	3+1 график вакцинации	2+1 график вакцинации	Синфлорикс график вакцинации 3+1 (N=11798)	Контроль (N=11,799)	
Серотипы, включенные в вакцину (ИПЗ) <sup>(1)</sup>	0	1	12	100% <sup>(1)</sup> (82.8; 100)	91.8% <sup>(2)</sup> (58.3; 99.6)	0	18	100% (77.3;100)
Серотип 6В ИПЗ	0	0	5	100% (54.9; 100)	100% (54.5; 100)	0	2	-
Серотип 14 ИПЗ	0	0	4	100% (39.6; 100)	100% (43.3; 100)	0	9	100% (49.5;100)

ИПЗ инвазивные пневмококковые заболевания

ЭВ эффективность вакцины

N количество субъектов в группе

CI Доверительный интервал

(1) В FinIP кроме серотипов 6В и 14, включены случаи подтвержденных в культуре серотипов вакцин ИПЗ 7F (1 случай в Синфлорикс 2 + 1 кластерах), 18С, 19F и 23F (каждого по 1 случаю в контрольных кластерах). В COMPAS были обнаружены серотипы 5 (2 случая), 18С (4 случая) и 23F (1 случай) в контрольной группе в дополнение к серотипам 6В и 14.

(2) 2 группы контрольных кластеров детей были объединены

(3) р-значение <0.0001

(4) р-значение =0.0009

(5) в общей провакцинированной когорте (АТР) эффективность вакцины составила 100 % (95% ДИ: 74.3-100; 0 против 16 случаев)

В исследовании FinIP эффективность вакцины составила 100 % при графике вакцинации 3+1, 85.8 % - при графике вакцинации 2+1 и 93 % - после первичной вакцинации. В исследовании COMPAS эффективность вакцины составила 66.7 %.

Среди 15447 детей, вакцинированных вакциной Синфлорикс, не было выявлено подтвержденных случаев пневмонии, когда в контрольной группе было зарегистрировано 7 случаев данной патологии.

*Эффективность защиты против пневмококковых инвазивных инфекций при постмаркетинговом наблюдении*

В Квебеке, Канада, препарат Синфлорикс был введен в программу иммунизации младенцев (по графику 2 первичные дозы для введения младенцам в возрасте менее 6 месяцев + бустерная доза в 12 месяцев) после 4.5 лет применения 7-валентной PCV вакцины. На основании 1.5 лет наблюдения, после ввода вакцины Синфлорикс в календарь с более чем 90 % покрытием пациентов, снижение числа пневмококковых

заболеваний, вызываемых штаммами, входящими в состав вакцины (в основном по причине изменений в заболеваниях, вызванных серотипом 7F), наблюдалось без параллельного увеличения числа развития пневмококковых заболеваний, вызванных серотипами, не входящими в состав вакцины, что приводило к общему снижению числа пневмококковой патологии в целевой возрастной группе по сравнению со случаями, выявленными в предыдущий период.

### **Эффективность против пневмонии**

Эффективность вакцины Синфлорикс против бактериальной бытовой пневмонии была продемонстрирована в когорте младенцев, получивших как минимум три дозы вакцины в рамках первичной вакцинации, наблюдавшихся в течение 38 месяцев от начала исследования.

Бактериальная бытовая пневмония определена как рентгенологически подтвержденные случаи пневмонии с возникновением альвеолярных конгломератов/плевральным выпотом (подтвержденным рентгенологически), либо с неальвеолярными инфильтратами, но с повышением С-реактивного белка  $\geq 40$  мг/л.

Эффективность вакцины, наблюдаемая в этом исследовании, указана ниже.

**Таблица 2**

Вакцина Синфлорикс (после введения 3 доз) N=10,295		Контрольная вакцина N=10,201		Эффективность вакцины 95% ДИ
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2.3%	304	3.0%	22.0% (7.7; 34.2)

N число субъектов в группе

n число субъектов с зарегистрированным первым эпизодом бактериальной бытовой пневмонии в течение 2 недель после введения 3й дозы

ДИ Доверительный интервал

В промежуточном анализе (период наблюдения - 38 месяцев от начала исследования), эффективность вакцины от пневмонии с альвеолярными конгломератами или плевральным выпотом составила 25.7% (95% CI: 8.4; 39.6), а клинически подозреваемой пневмонии у пациентов, направленных на рентген обследование, эффективность вакцины составила 6.7% (95% CI: 0.7; 12.3).

По прошествии 48 месяцев от начала исследования эффективность вакцины составила 18.2 % у пациентов с альвеолярными конгломератами или 22.4 % - с плевральным выпотом, и клинически подозреваемой пневмонии у пациентов, направленных на рентген - 7.3 % (95% CI: 0.7; 12.3).

В исследовании FinIP эффективность вакцины в уменьшении частоты случаев пневмонии, диагностируемой на госпитальном этапе, (определяемая на основании 10 кодов ICD для пневмонии) составила 26.7% (95% ДИ: 4.9; 43.5) в схеме у младенцев 3+1 и 29.3% (95% ДИ: 7.5; 46.3) в схеме у младенцев 2+1. При «наверстывающей» вакцинации эффективность составила 33.2% (95% ДИ: 3.0; 53.4) у когорты 7-11 месяцев и 22.4% (95% ДИ: -8.7; 44.8) в когорте 12-18 месяцев.

### **Эффективность вакцины в качестве профилактики острого среднего отита**

Два исследования по изучению эффективности COMPAS и РОЕТ были проведены с пневмококковой конъюгированной вакциной, содержащей D-протеин (Синфлорикс) и 11-валентной конъюгированной вакциной (содержащей дополнительно серотип 3), соответственно.

Эффективность вакцины в качестве профилактики острого среднего отита при исследовании COMPAS (7214 детей) составила:

- случаи острого отита любой этиологии – 16.1 %
- случаи острого отита, вызванного любыми серотипами *Streptococcus pneumoniae* – 56.1%
- случаи острого среднего отита, вызванного 10 серотипами *Streptococcus pneumoniae*, входящими в состав 11-валентной вакцины – 67.1%
- случаи острого среднего отита, вызванного перекрестными штаммами к серотипами *Streptococcus pneumoniae*, входящими в состав вакцины Синфлорикс – 25.7%
- случаи острого среднего отита, вызванного другими штаммами, не входящими в состав вакцины Синфлорикс – 25.7%
- случаи острого среднего отита, вызванного *Haemophilus influenzae* (включая нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae*) - 15 %
- случаи острого среднего отита, вызванного нетипируемыми штаммами *Haemophilus influenzae* - 15%

Эффективность вакцины в качестве профилактики острого среднего отита при исследовании РОЕТ (4 907 младенцев) составила:

- случаи острого отита любой этиологии – 33.6 %
- случаи острого отита, вызванного любыми серотипами *Streptococcus pneumoniae* – 51.5%
- случаи острого среднего отита, вызванного серотипами *Streptococcus pneumoniae*, входящими в состав 11-валентной вакцины – 57.6%
- случаи острого среднего отита, вызванного серотипами *Streptococcus pneumoniae*, входящими в состав вакцины Синфлорикс - 67.9%
- случаи острого среднего отита, вызванного перекрестными штаммами *Streptococcus pneumoniae* - 65,5%
- случаи острого среднего отита, вызванного другими штаммами, не входящими в состав вакцины Синфлорикс – 8.5 %
- случаи острого среднего отита, вызванного *Haemophilus influenzae* (включая нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae*) - 35,6%
- случаи острого среднего отита, вызванного нетипируемыми штаммами *Haemophilus influenzae* - 35.3%

Частота рецидивирующего острого среднего отита ( $\geq 3$  обострений через 6 месяцев или  $\geq 4$  через 12 месяцев) снижалась на 56%, а катетеризация слуховой трубы - на 60,3 %.

#### **Влияние на назначение антибактериальных препаратов**

В исследовании FinIP в общей когорте провакцинированных младенцев, вакцинация Синфлорикс показала снижение амбулаторного назначения амоксициллина, чаще всего назначаемого при ОСО, до 7.9% (95% ДИ: 2.0; 13.4) при схеме вакцинации 3+1 и до 7.5% (95% ДИ: 0.9; 13.6) при схеме 2+1. В группе Синфлорикс была обнаружена тенденция к снижению амбулаторного назначения антибиотиков и назначения антибиотиков, обычно применяемых при ОСО и респираторных инфекциях.

#### **Влияние вакцинации на носительство назофарингеальных инфекций**

Эффект введения вакцины Синфлорикс оценивался в двух двойных слепых рандомизированных исследованиях: FinIP и COMPAS. В обоих исследованиях было подтверждено, что вакцинация значительно снижает носительство серотипов, включенных в состав вакцины с тенденцией к увеличению резистентности к невакцинируемым/неперекрестным штаммам после бустерной вакцинации, уменьшая

общий показатель носительства пневмококковой инфекции. Также наблюдалось значительное снижение носительства серотипа 14 и серотипа 19А.

В клиническом исследовании, посвященном оценке назофарингеальных инфекций у ВИЧ-позитивных детей (N=83) и ВИЧ-отрицательных новорожденных, родившихся у ВИЧ-инфицированной матери (N=101), в сравнении с эффектом препарата Синфлорикс у ВИЧ-отрицательных детей, рожденных от ВИЧ-отрицательной матери (N=100), не выявило какого-либо значимого воздействия ВИЧ-инфекции на носительство пневмококковой инфекции, после иммунизации.

### **Иммуногенность**

Вакцина Синфлорикс индуцирует адекватную иммунную реакцию, предотвращающую развитие заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F. Спустя один месяц после завершения первичного курса вакцинации, Синфлорикс вызывает значительную продукцию антител ко всем серотипам *Streptococcus pneumoniae*. Опсонофагоцитоз является главным механизмом защиты против пневмококковой инфекции.

Первичный курс вакцинации тремя дозами вакцины показал более выраженную ответную реакцию на D-протеин, и поэтому данный курс рекомендован для профилактики острого среднего отита, вызванного *Haemophilus influenzae*.

Синтез антител и опсонофагоцитарная активность (ОФА) наблюдались также против серотипов *Streptococcus pneumoniae*, имеющих общие эпитопы (6А и 19А).

По рекомендации ВОЗ оценка эффективности вакцины Синфлорикс основывалась на сравнительных данных иммунного ответа к семи серотипам вакцины Синфлорикс и других пневмококковых 7-валентных вакцин, эффективность которых была доказана ранее. Также измерялся уровень иммунного ответа на оставшиеся три серотипа вакцины Синфлорикс.

Активность иммунного ответа оценивалась методом ИФА и расценивалась как удовлетворительная для всех серотипов, за исключением серотипов 6В и 23F. Для серотипов 6В и 23F у детей через 1 месяц после получения третьей дозы вакцины Синфлорикс уровень антител составлял 65.9 % и 81.4 %, соответственно, по сравнению с 79.0 % и 94.1 % после получения третьей дозы 7-валентной вакцины. Клиническое значение данной разницы неизвестно, т.к. эффективность вакцины Синфлорикс против распространенной пневмококковой инфекции определялась в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании.

Средняя концентрация антител после первичной иммунизации вакциной Синфлорикс на 7 серотипов в общем была ниже концентрации антител, вызываемой 7-валентной вакциной. Данный показатель был одинаков у обеих вакцин при определении в период перед введением бустерной дозы, но был ниже на большее количество серотипов после бустерной вакцинации вакциной Синфлорикс по сравнению с 7-валентной вакциной.

В том же исследовании определялся иммунный ответ, где индекс ОФА составил  $\geq 8$  по истечении месяца после курса первичной вакцинации на идентичные серотипы вакцины Синфлорикс по сравнению с 7-валентной вакциной. На каждый из исследуемых серотипов количество антител на вакцину Синфлорикс был в среднем 87.7 %-100 % по сравнению с 92.1%-100% уровнем антител при вакцинации 7-валентной вакциной. Разница в полученных данных составила менее 5%, включая серотипы 6В и 23F.

Средние показатели уровня антител после первичной и бустерной вакцинации, вызванные вакциной Синфлорикс, были в общем ниже, чем показатели, полученные при вакцинации 7-валентной вакциной, за исключением ответа на серотип 19 F.

Иммунный ответ к оставшимся серотипам вакцины Синфлорикс (1, 5, 7F) составил 97.3 %, 99 % и 99.5 %, соответственно, и определялся как удовлетворительный по сравнению с общим ответом на комплекс серотипов 7-валентной вакцины (95.8 %).

При определении индекса опсонофагоцитарной активности (ОФА) была доказана выработка антител ко всем серотипам вакцины Синфлорикс. Для каждого из семи серотипов, сравниваемого с серотипами 7-валентной вакцины, индекс ОФА составил  $\geq 8$  по истечении месяца после окончания курса первичной вакцинации.

Для серотипов 1, 5 и 7F процент достижения индекса ОФА  $\geq 8$  был 65.7 %, 90.9 % и 99.6 %, соответственно, после курса первичной вакцинации и

91.0 %, 96.3 % и 100 % - после введения бустерной дозы. Также было выявлено, что индекс ОФА ниже для серотипов 1 и 5 по сравнению с остальными серотипами. Влияние данного факта на эффективность вакцины не установлено. Индекс ОФА на серотип 7F вакцины Синфлорикс был идентичен индексу 7-валентной вакцины.

Введение четвертой (бустерной) дозы на втором году жизни выявило синтез антител к 10 серотипам пневмококка, включенных в вакцину, подтвержденный ИФА-методом, что указывает на развитие иммунной памяти в результате первичной иммунизации вакциной Синфлорикс.

Было выявлено, что вакцина Синфлорикс формирует иммунную память к эпитопам 6A и 19A, для которых было отмечено увеличение концентрации антител в 5.5 и 6.1 раз, соответственно, через месяц после введения бустерной дозы по сравнению с данными, полученными при измерении перед бустерной вакцинацией, и в 6.7 и 6.1 раз, соответственно, при сравнении с данными после окончания курса первичной вакцинации.

В исследованиях при вакцинации детей в соответствии с графиком 6, 10 и 14 недель вакциной Синфлорикс защитный уровень антител на 7 идентичных серотипов с концентрацией  $\geq 20$  мкг/мл и ОФА  $\geq 8$  был аналогичен уровню, полученному при вакцинации 7-валентной вакциной.

*Иммуногенность у особой группы пациентов*

*ВИЧ-позитивные (ВИЧ +/+) новорожденные и ВИЧ-отрицательные новорожденные, родившиеся от ВИЧ-положительной матери (ВИЧ +/-).*

В клиническом исследовании, проведенном в Южной Африке, иммуногенность препарата Синфлорикс вводимого в качестве 3-дозового курса первичной вакцинации (в возрасте 6, 10 и 14 недель) с последующей бустерной дозой (в возрасте от 9 до 10 месяцев) оценивалась у 70 ВИЧ-позитивных (ВИЧ +/+) новорожденных, у 91 ВИЧ-отрицательных новорожденных, родившихся у ВИЧ-отрицательных матерей (ВИЧ -/-). Только ВИЧ +/- новорожденные с 1-й стадией по классификации ВОЗ (бессимптомно) или 2-й стадии (слабо выраженные симптомы) подлежали включению в исследование.

Для большинства серотипов вакцины, групповые сравнения не предполагают каких-либо различий иммунных ответов в последующие периоды после первичной вакцинации между группами ВИЧ +/+ и ВИЧ -/- или ВИЧ +/- и ВИЧ -/-, за исключением тенденции к снижению процента субъектов, достигших индекса ОФА титров  $\geq 8$  и снижение геометрического среднего титра ОФА в группе ВИЧ +/-.

Клиническая значимость такого более низкого ответа ОФА в последующие периоды после первичной вакцинации не установлена. Для перекрестно-реактивного серотипа

19А результаты не предполагают каких-либо различий в снижении геометрического среднего значения титра в анализе ELISA по антителам и геометрического среднего значения титра ОФА между группами.

Бустерная доза Синфлорикс у ВИЧ +/- и ВИЧ +/- новорожденных вызывала устойчивое увеличение геометрического среднего значения титра в анализе ELISA по антителам и геометрического среднего значения титра ОФА для каждого серотипа вакцины и серотипа 19А, указывающих на иммунологическое примирование. Для большинства серотипов вакцины и серотипа 19А, групповое сравнение не предполагает каких-либо различий пост-бустерной дозы средней геометрической концентраций антител в анализе ELISA и геометрического среднего значения титра ОФА между группами ВИЧ +/- и ВИЧ +/- или в группах ВИЧ +/- и ВИЧ +/-.

Результаты для белка D предложили сопоставимые пост-первичные и пост-бустерные иммунные ответы между группами.

В каждой группе персистенция иммунных ответов наблюдалась в возрасте 24-27 месяцев, то есть до 15 месяцев после бустерной вакцинации.

#### *Дети с серповидно-клеточной анемией*

В клиническом исследовании, проведенном в Буркина-Фасо, была проведена оценка иммуногенности препарата Синфлорикс, применяемого у 146 детей, болеющих СКА (болезнь гемоглобина SS, болезнь гемоглобина SC или при бета-талассемии) по сравнению с 143 детьми в соответствующей возрастной группе, не болеющих СКА. Среди детей, болеющих СКА, 48 детей в возрасте <6 месяцев получили первичную вакцинацию в возрасте 8, 12 и 16 недель, после получили бустерную дозу в возрасте 9-10 месяцев, у 50 детей в возрасте 7-11 месяцев и у 48 детей в возрасте 12-23 месяцев инициировали туровую вакцинацию в соответствии с их возрастом. Иммунный ответ на препарат Синфлорикс для каждого из серотипов вакцины и серотипа 19А, а также белка D, по-видимому, не был подвержен влиянию СКА.

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило обязательство представить результаты исследований по препарату Синфлорикс в одной или нескольких подгруппах педиатрической популяции при заболеваниях, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и острым средним отитом, вызванным *Haemophilus influenzae*.

### **Показания к применению**

- активная иммунизация для профилактики инвазивной инфекции, пневмонии и острого среднего отита, вызванных *Streptococcus pneumoniae* у детей в возрасте от 6 недель до 5 лет.

### **Способ применения и дозы**

Необходимо соблюдать официальные рекомендации во время иммунизации препаратом Синфлорикс.

Настоятельно рекомендуется, чтобы дети, получившие первую дозу, завершили полный курс, предписанный для вакцинации Синфлорикс.

#### *Дети от 6 недель до 6 месяцев*

##### *Трехдозная первичная вакцинация*

Для достижения оптимальной защиты рекомендуется назначение 4-х доз вакцины, по 0,5 мл каждая. Курс первичной вакцинации состоит из трех доз; первая доза назначается в возрасте 2-х месяцев, с последующим введением остальных доз с минимальным интервалом в 1 месяц между дозами. Первая доза вакцины может



вводиться в более раннем возрасте, начиная с 6 недель жизни ребенка. Ведение бустерной (четвертой) дозы рекомендуется как минимум через 6 месяцев после введения последней дозы первичной вакцинации и предпочтительно между 12 и 15 месяцем жизни ребенка.

#### *Двудозная первичная вакцинация*

В качестве альтернативного графика, возможно введение трех доз вакцины Синфлорикс, по 0,5 мл каждая. Схема вакцинации: первая доза (0,5 мл) вводится в возрасте 2-х месяцев, вторая доза (0,5 мл) назначается через 2 месяца после введения первой дозы. Ведение бустерной (третьей) дозы рекомендуется как минимум через 6 месяцев после введения последней дозы первичной вакцинации.

#### *Дети, рожденные на 27-36 неделе беременности*

У недоношенных детей со сроком гестации от 27 недель и более рекомендуется назначение 4-х доз вакцины Синфлорикс, по 0,5 мл каждая. Курс первичной вакцинации состоит из трех доз, назначаемых с минимальным интервалом в 1 месяц между дозами, начиная с 2-х месячного возраста ребенка. Ведение бустерной дозы рекомендуется как минимум через 6 месяцев после введения последней дозы первичной вакцинации.

#### *Дети, не вакцинированные пневмококковой вакциной ранее*

*- от 7 до 11 месяцев*

Курс вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с минимальным интервалом в 1 месяц между дозами. Введение третьей дозы рекомендуется на втором году жизни с интервалом между введением как минимум в 2 месяца после введения 2-й дозы.

*- от 12 месяцев до 5 лет:*

Курс вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл с минимальным интервалом в 2 месяца между дозами.

Детям, получившим первую дозу вакцины Синфлорикс, рекомендуется провести полный курс вакцинации Синфлорикс.

Безопасность и эффективность вакцины Синфлорикс не установлена у детей старше 5 лет.

Вакцина вводится путем внутримышечной инъекции. Предпочтительно вводить вакцину в переднелатеральную часть бедра у младенцев или дельтовидную мышцу верхней трети плеча у детей младшего возраста.

#### *Инструкции по использованию*

При хранении вакцины в шприце может образовываться белый осадок с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью. Данный факт не говорит об ухудшении качества вакцины.

Перед применением содержимое шприца должно визуально проверяться до и после встряхивания на предмет наличия любых инородных частиц и/или аномального физического вида. В случае обнаружения хлопьев вакцину применять нельзя. Тщательно встряхните вакцину перед применением!

Вакцину рекомендуется применять сразу после извлечения из холодильника. Однако, существуют данные, подтверждающие, что препарат может храниться в течение 72 часов после извлечения из холодильника при температуре от 8 до 25° С.

Любая неиспользуемая вакцина или отходы должны утилизироваться в соответствии с требованиями к биоопасным материалам.

## 1. Игла

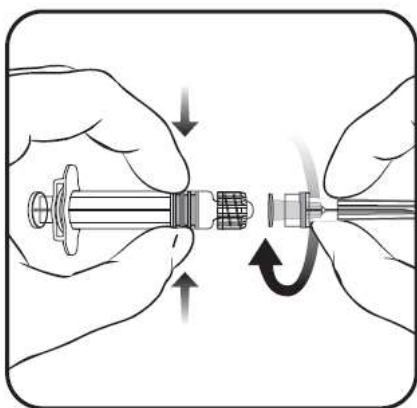


Защитный колпачок

## 2. Шприц



## 3.



1. Возьмите тело шприца одной рукой (не держитесь за поршень шприца), открутите колпачок на шприце движениями против часовой стрелки
2. Прикрутите иглу к шприцу круговыми движениями по часовой стрелке до упора
3. Снимите защитный колпачок с иглы
4. Введите вакцину

### Побочные действия

Около 64000 доз препарата Синфлорикс были введены в процессе клинических исследований примерно 22500 здоровым детям и 137 недоношенным младенцам в качестве первичной вакцинации. Более того, около 19500 здоровых детей и 116 недоношенных младенцев получили бустерную дозу вакцины Синфлорикс на втором году жизни. Безопасность вакцины также оценивалась у 400 детей в возрасте от 2 до 5 лет. Во всех клинических испытаниях Синфлорикс назначался одновременно с другими рекомендованными детскими вакцинами.

Не было выявлено увеличения частоты возникновения или тяжести нежелательных явлений, связанных с последовательным применением доз при проведении первичной вакцинации.

Реактогенность была выше у детей, одновременно получавших цельноклеточную коклюшную вакцину.

Наиболее общими нежелательными побочными реакциями, наблюдаемыми в процессе первичной вакцинации, были покраснение в месте инъекции и раздражительность, отмеченные у 41 % и 55 %, соответственно.

При последующей бустерной вакцинации данные реакции случались у 51 % и 53 %, соответственно. Большинство данных реакций были временными и протекали легко.

Нежелательные реакции, приведенные ниже, сгруппированы по системам и частоте встречаемости.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто ( $>1/10$ ), часто ( $>1/100$ , но  $<1/10$ ), иногда ( $> 1/1,000$ , но  $<1/100$ ), редко ( $>1/10,000$ , но  $<1/1,000$ ), очень редко ( $<1/10,000$ ).

*Очень часто*

- потеря аппетита
- раздражительность, сонливость
- боль, покраснение, припухлость в месте инъекции, лихорадка  $\geq 38$  °C при ректальном измерении (у детей младше 2 лет)

*Часто*

- уплотнение в месте инъекции, лихорадка  $> 39$  °C при ректальном измерении (у детей младше 2 лет)
- лихорадка  $\geq 38$  °C при ректальном измерении (у детей в возрасте от 2 до 5 лет)

*Иногда*

- необычный плач
- апноэ (см. «Особые указания» относительно возникновения приступов апноэ у недоношенных детей, рожденных при сроке беременности  $\leq 28$  недель гестации)
- диарея, рвота
- сыпь
- образование гематомы, кровоизлияний и узелковых утолщений в месте инъекции

*Редко*

- аллергические реакции (аллергический дерматит, атопический дерматит, экзема, сыпь, крапивница)
- судороги (включая судороги, сопровождаемые лихорадкой)

*Очень редко*

- сосудистый отек
- болезнь Кавасаки

### ***Данные, полученные после бустерной вакцинации***

После бустерной вакцинации детей старше 12 месяцев реакции в месте инъекции возникают чаще, чем у детей при первичной вакцинации.

*Часто*

- лихорадка  $\geq 38$  °C при ректальном измерении (у детей в возрасте от 2 до 5 лет)

*Иногда*

- тошнота (у детей в возрасте от 2 до 5 лет)
- головная боль (у детей в возрасте от 2 до 5 лет)
- реакции в месте инъекции (зуд, лихорадка  $> 40$  °C при ректальном измерении у детей младше 2 лет, лихорадка  $> 39$  °C при ректальном измерении у детей в возрасте от 2 до 5 лет)
- диффузный отек инъецируемой конечности, иногда с вовлечением прилегающего сустава

При наверстывающей вакцинации детей от 12 до 23 месяцев, реакция крапивницы встречалась чаще, чем у детей при первичной и бустерной вакцинации.

### ***Пост-маркетинговые данные***

*Редко*

- гипотонический гипореактивный синдром

*Очень редко*

- анафилактические реакции

### **Особые группы пациентов**

Безопасность препарата Синфлорикс оценивалась у 83 ВИЧ-положительных (ВИЧ +/+) новорожденных, у 101 ВИЧ-отрицательных новорожденных, родившихся от ВИЧ-положительной матери (ВИЧ +/-) и у 50 детей с серповидно-клеточной анемией (СКА), получавших первичную вакцинацию. Из них 76, 96 и 49 младенцев, соответственно, получали бустерную дозу. Безопасность препарата Синфлорикс была также оценена у 50 детей, больных СКА, начавших вакцинацию в возрасте 7-11 месяцев, причем все они получали бустерную вакцинацию. А также, у 50 детей, больных СКА, начавших вакцинацию в возрасте 12-23 месяцев. Результаты свидетельствуют о сравнительной реактогенности и безопасном профиле препарата Синфлорикс между этими группами высокого риска и здоровыми детьми.

### **Противопоказания**

- известная гиперчувствительность к любому компоненту вакцины и реакции гиперчувствительности на предшествующее введение вакцины Синфлорикс
- детский возраст до 6 недель жизни
- острые инфекционные заболевания средней и тяжелой степени тяжести

### **Лекарственные взаимодействия**

Синфлорикс можно применять в сочетании с любыми из следующих моновалентных или комбинированных вакцин, включая АКБДС-ВГВ-ИПВ/Хиб и АКцДС-ВГВ/Хиб): дифтерийная - столбнячная – цельноклеточная коклюшная вакцина (DTPw), дифтерийная - столбнячная – бесклеточная коклюшная вакцина (DTPa), вакцина против *Haemophilus influenzae* типа *b* (Hib), инактивированная вакцина против полиомиелита (IPV), вакцина против кори-краснухи-паротита (MMR), вакцина против ветряной оспы, вакцина против ротавируса, вакцина против менингококка серогруппы C (CRM<sub>197</sub> и ТТ конъюгат), вакцина против менингококка серогруппы A,C, W-135 и Y (ТТ конъюгат), вакцина против полиомиелита для приема внутрь (OPV), вакцина против гепатита В.

В случае одновременного применения с другими вакцинами необходимо вводить вакцины в разные участки тела.

Исследования показали, что иммунные ответы и профили безопасности введенных вакцин оставались без изменения за исключением реакции на введение инактивированного полиовируса типа 2, когда в процессе исследований были получены противоречивые результаты (диапазон серопротекции от 78% до 100%). Клиническая значимость данных исследований неизвестна.

При применении менингококковой конъюгированной вакцины A,C, W-135 и Y (ТТ конъюгат) и введением бустерной дозы вакцины Синфлорикс на втором году жизни детей, получивших первичную вакцинацию вакциной Синфлорикс, пороговая геометрическая концентрация антител и титры ОФА для серотипа 18С были более низкими; влияния на остальные 9 серотипов выявлено не было. Была выявлена усиленная выработка антител на Hib-ТТ конъюгат, антигены дифтерии и столбняка. Клиническое значение данных фактов неизвестно.

Как и в случае с другими вакцинами у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, возможно отсутствие адекватного иммунного ответа.

Вакцина не должна смешиваться с другими препаратами.

### **Особые указания**

В соответствии со стандартами надлежащей клинической практики перед вакцинацией следует исследовать анамнез ребенка и провести осмотр (особенно в том случае, когда уже вакцинация проводилась и, возможно, имели место нежелательные реакции).

Как и в случае с другими вакцинами, вводимыми парентерально, вакцинированным пациентам необходимо обеспечить медицинское наблюдение и лечение в случае внезапного возникновения анафилактической реакции на вводимую вакцину.

Как и в случае с другими вакцинами, применение вакцины Синфлорикс должно быть отложено у детей с острыми лихорадочными состояниями и острыми инфекционными заболеваниями. Тем не менее, наличие инфекционного заболевания, протекающего в легкой форме (простуда), не является противопоказанием для вакцинации.

**Синфлорикс ни при каких обстоятельствах нельзя вводить в виде внутрисосудистых или внутрикожных инъекций!**

Отсутствуют данные о назначении Синфлорикс подкожно.

Возможно развитие обморочного состояния как психологической реакции на инъекционный путь введения препарата, в связи с чем необходимо предупредить возможные ушибы и ранения при падении пациента.

Как и в случае с другими вакцинами, вводимыми внутримышечно, следует соблюдать осторожность при применении у детей с тромбоцитопенией и другими нарушениями свертываемости крови во избежание последующих кровотечений.

Вакцина Синфлорикс не защищает от пневмококковых серотипов, не включенных в состав вакцины, за исключением перекрестно реагирующего серотипа 19А. Хотя в случае вакцинации препаратом Синфлорикс наблюдается выброс антител к столбнячному и дифтерийному анатоксином и протеину D (*Haemophilus influenzae*, включая нетипируемые штаммы), иммунизация вакциной Синфлорикс не отменяет плановую вакцинацию против *Haemophilus influenzae* типа b, столбняка и дифтерии, где следует руководствоваться официальными рекомендациями по введению данных вакцин.

Как и в случае с другими вакцинами, вакцина Синфлорикс может не обеспечить защиту всех привитых от инвазивной пневмококковой инфекции, пневмонии или среднего отита, вызванных вакцинными серотипами и перекрестно реагирующим серотипом 19А. Кроме того, поскольку средний отит и пневмонию вызывают многие микроорганизмы, отличные от серотипов *Streptococcus pneumoniae*, представленных вакциной, ожидается, что общая защита от этих заболеваний будет ограничена и будет существенно ниже, чем защита от инвазивной инфекции, вызванной вакцинными серотипами и серотипом 19А.

Не проводились специальные исследования по применению вакцины Синфлорикс у детей с повышенным риском пневмококковой инфекции (серповидно-клеточная анемия, врожденная и приобретенная дисфункция селезенки, злокачественные новообразования, ВИЧ, нефротический синдром).

Активная иммунизация детей со сниженным иммунным статусом, возможно, обусловленным иммуносупрессивной терапией, генетическим дефектом, ВИЧ-инфекцией или другими причинами, может приводить к снижению выработки антител при активной иммунизации.

Для детей с повышенным риском пневмококковой инфекции (например, с серповидно-клеточной анемией, аспленией (отсутствием селезенки), ВИЧ-инфекцией, хроническими заболеваниями или иммунными нарушениями) рекомендуется проводить иммунизацию вакциной Синфлорикс в возрасте младше 2 лет в соответствии с

возрастными рекомендациями; другая вакцина – 23-валентная пневмококковая полисахаридная – может применяться в возрасте от 2 лет и старше.

Дети младше 2 лет должны получить соответствующий возрасту курс вакцинации Синфлорикс. Применение пневмококковой конъюгированной вакцины не заменяет применение 23-валентных пневмококковых полисахаридных вакцин у детей в возрасте 2 лет и старше с состояниями (такими как серповидно-клеточная анемия, аспления, ВИЧ-инфекция, хроническое заболевание или у детей с ослабленной иммунной системой), повышающими риск инвазивного заболевания, вызванного *Streptococcus pneumoniae*. При наличии рекомендаций дети из группы риска в возрасте 24 месяцев и старше, уже получившие первичную вакцинацию Синфлорикс, должны получить вакцинацию 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной. Интервал между введением конъюгированной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции (Синфлорикс) и 23-валентной полисахаридной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции должен составлять не менее 8 недель. Отсутствуют данные, которые указывают на то, что введение полисахаридной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции детям, первично привитым Синфлорикс, может привести к развитию пониженного ответа на введение последующих доз полисахаридной или конъюгированной вакцины для профилактики пневмококковой инфекции.

Профилактическое применение жаропонижающих препаратов перед или сразу после введения вакцины может снизить частоту и выраженность фебрильных реакций после вакцинации. Клинические данные, полученные при применении парацетамола и ибупрофена, позволяют предположить, что профилактическое применение парацетамола может снизить частоту развития лихорадки, в то время как при профилактическом применении ибупрофена был продемонстрирован ограниченный эффект в отношении снижения частоты развития лихорадки. Клинические данные позволяют предположить, что профилактическое применение парацетамола может снизить иммунный ответ на вакцину Синфлорикс. Однако клиническая значимость этих данных неизвестна.

Следует учитывать потенциальный риск возникновения апноэ и необходимость мониторинга дыхания в течение 48-72 часов при проведении первичной иммунизации у глубоко недоношенных детей (рожденным в срок гестации ранее 28 недель) и, особенно, у детей с незрелостью органов дыхания в анамнезе, но проведение вакцинации отменять или откладывать нельзя, поскольку польза от вакцинации высока для этой группы детей.

#### *Беременность и период лактации*

Поскольку вакцина Синфлорикс не предназначена для применения у взрослых, адекватных данных относительно его использования в период лактации или во время беременности нет.

*Особенности влияния на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами и другими потенциально опасными механизмами*

Не применимо

#### **Передозировка**

Нет данных о случаях передозировки.

#### **Форма выпуска и упаковка**

Суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза.

По 0.5 мл (1 доза) суспензии помещают в предварительно наполненный шприц из нейтрального стекла типа I. По 1 шприцу вместе с 1 иглой или без иглы или 10 шприцев вместе с 10 иглами или без игл помещают в пластиковую контурную ячейковую упаковку. По 1 или 10 пластиковых контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

### **Срок хранения**

4 года

### **Условия отпуска**

По рецепту

Только для специализированных учреждений.

### **Производитель**

ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия  
(Rue de l'Institut, 89, B-1330 Rixensart, Belgium)

### **Упаковщик**

ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия  
(Rue Fleming 20, B-1330 Wavre, Belgium)

### **Владелец регистрационного удостоверения**

ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия  
(Rue de l'Institut, 89, B-1330 Rixensart, Belgium)

*Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK  
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан  
претензии от потребителей по качеству продукции (товара), ответственной за  
пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства*

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г.Алматы, ул.Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

*Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте [www.dari.kz](http://www.dari.kz)*